

Slutrapport för Swelife-ATMP systemutvecklingsprojekt 2 (SDP2)

Utmaningar och möjligheter för stamcells-baserade läkemedel i Sverige (del 1)

Karta över etiskt och legalt ramverk för stamcells-baserade läkemedel i Sverige (del 2)

Innehåll

Introduktion	2
Syfte och mål för projektet	2
Team	4
Metoder	4
Leveranser	4
Implementering och skalbarhet	5
Internationalisering	6
Mervärden	6
Övriga lärdomar	6
Nästa steg – vad händer nu?	7
Bilagor	7

Introduktion

Celler utvecklade från humana embryonala stamceller (hESC) eller inducerade pluripotenta stamceller (iPSC) utgör olika former av pluripotenta stamceller. Etablering av pluripotenta stamcellslinjer som uppfyller regulatoriska krav för tillverkning av läkemedel utgör ett viktigt steg mot klinisk användning av stamcells-baserade läkemedel för avancerad terapi. Det finns forskningsprojekt i Sverige idag som närmar sig möjlig klinisk användning (klinisk läkemedelsprövning) av läkemedel deriverade ur pluripotenta stamcellslinjer, därför är frågan om hur detta kan genomföras mycket angelägen. Denna forskning och tillämpning reser dock ett antal etiska och juridiska frågor kring samtycken, information till donatorer och forskningspersoner, rätten till det humanbiologiska materialet, avtal, lämpliga metoder för att säkerställa cellernas kvalitet osv.

SDP2 har genomförts som ett projekt i två avgränsade delar; del 1 var ett första steg mot att samla intressenter i området till gemensam dialog och därigenom undersöka vilka utmaningar som kunde identifieras. Del 2 adresserar vissa av dessa utmaningar i tre delmoment.

I del 2 presenteras två fallbeskrivningar; en historisk fallstudie från Takara Bio Europe AB som beskriver processen från att ta fram mänskliga blastocyster i enlighet med FDAs regulatoriska standard för att derivera och producera en hESC-linje inom den av Läkemedelsverkets givna tillståndsramen, och en prospektiv fallstudie med beskrivning av processen för iPSC som bildar en mellanprodukt för fortsatt tillverkning av läkemedel för avancerad terapi (ATMP). Dessutom presenteras planeringen av en undersökning med kvalitativa metoder för att ta reda på hur par som donerar överblivna frysta embryon från IVF-behandling, patienter med Parkinsons sjukdom och allmänheten, ser på användning av hESC för behandling av patienter med Parkinsons sjukdom.

Den sistnämnda delen skulle genomföras i sin helhet inom detta projekt, men utbrottet av Sars-Cov2 (covid-19) ledde till förseningar i projektet och delar av det praktiska genomförandet flyttas därför över till den redan planerade fortsättningen av projektet inom Centre for Advanced Medical Products (CAMP).

Syfte och mål för projektet

Del 1

Målet med del 1 var att samla svenska intressenter inom området pluripotenta stamceller och deras tillämpning inom avancerad terapi, och att arrangera en första workshop där detta kunde diskuteras. På detta sätt identifierades utmaningar att adressera i del 2. Syftet var att få en helhetsbild och större klarhet i vad som hindrar utvecklingen och hur projektgruppen kunde bidra till att öka kunskapen kring hur den här typen av läkemedel ska och kan utvecklas i Sverige.

Del 2

Det första målet för del 2 var att sammanställa information om två olika fallstudier som finns i Sverige idag; ett historiskt företags-fall och ett prospektivt akademiskt fall, där pluripotenta stamceller odlas med syftet att utgöra grunden för läkemedelstillverkning. Syftet med detta var att dela kunskapen om vad som idag är möjligt att göra och hur det praktiskt genomförs.

Det andra målet för del 2 var att planera och genomföra en kvalitativ analys av värderingar kring användningen av överblivna embryon efter IVF-behandling som startmaterial för tillverkning av hESC-linjer med syftet att utgöra grunden för läkemedelstillverkning.

Projektet bidrar därmed till att uppfylla flera syften:

1. Att förstå hur patienter, den svenska allmänheten och par som kan donera överblivna frysta embryon från IVF-behandling ställer sig till att använda mänskliga embryon för medicinsk behandling och produktutveckling.
2. Att samordna kompetens och medvetenhet gällande användning av pluripotenta stamcellslinjer för forskning och tillverkning av avancerad terapi.
3. Att identifiera vägar för att dela och använda GMP-deriverade pluripotenta stamcellslinjer och hESC för läkemedelsutveckling.

SDP2 har bidragit till Swelifes effektmål:

- Life science-Sveriges kompetenser och resurser används nationellt genom samverkan och samordning; projektet har samverkat med parter ur hälso- och sjukvård, akademi, SMF, stora bolag, myndigheter m.m. för att hämta in och sammanställa kunskap samt föra dialog.
- Sverige har en hållbar, växande och internationellt konkurrenskraftig life science-sektor; projektet har identifierat och adresserat utmaningar för området som idag till viss del hindrar svensk hållbar och internationellt konkurrenskraftig tillväxt inom området, dessa måste fortsatt arbetas vidare med för att skapa konkurrenskraft för svensk forskning och svenska innovationer.
- Invånare i Sverige har tillgång till innovativa, kostnadseffektiva och individanpassade lösningar för bättre hälsa baserade på nuvarande ”best practice”; projektet har identifierat och adresserat utmaningar för området som idag till viss del hindrar tillgången till innovativa, kostnadseffektiva och individanpassade läkemedel för svenska invånare, dessa måste fortsatt arbetas vidare med för att skapa konkurrenskraft för svensk forskning och svenska innovationer.

Team

Del 1

Takara Bio Europe (Catharina Brandsten och Kristina Runeberg), Karolinska Institutet (Fredrik Ianner och Anna Falk med respektive forskargrupper), Lunds Universitet (Malin Parmar och Jenny Nelander), Astra Zeneca (Anna Jonebring), Göteborgs Universitet (Anders Lindahl), Uppsala Universitet (Mats Hansson, Olle Korsgren, Bengt Domeij och Anna-Sara Lind), Region Skåne (Trinette van Vliet) och Karolinska Universitetssjukhuset (Kristina Kannisto)

Del 2

Huvudansvariga för de tre delmomenten:

1. Historiskt företags-fall: Catharina Brandsten och Kristina Runeberg, Takara Bio Europe
2. Prospektivt akademiskt fall: Anna Falk, Malin Kele och Elias Ulin, Karolinska Institutet
3. Kvalitativt planeringsarbete inför värderingsanalys: Mats Hansson och Jennifer Drevin, Uppsala Universitet

Metoder

I del 1 genomfördes möten med teamet (se team del 1 ovan) och en workshop med samtliga deltagare i teamet samt myndigheter och tillverkare (se bilaga 1). Utifrån detta formades en plan för del 2.

I del 2 har de fallbaserade genomgångarna av processer och regulatoriska förutsättningar genomförts av de huvudansvariga i kontakt med relevanta myndigheter, främst Läkemedelsverket.

Delmoment 3 har genomförts genom litteraturstudier och expertintervjuer för att identifiera attribut och nivåer för en kommande kvantitativ värderingsundersökning med *Discrete Choice Experiment*. Det har även genomförts individuella intervjuer med patienter med Parkinsons sjukdom och arbetet med att intervjua representanter från allmänheten samt par som genomgått IVF-behandling pågår. För detta har även ett etik tillstånd sökts.

Leveranser

Leverans del 1

En workshop hölls på Arlanda 11 November 2018 för att identifiera regulatoriska och etiska problem och lösningar för att producera ATMP med utgångspunkt från hESC eller iPSC. 20 deltagare med representation från forskarsamhället, industrin, Läkemedelsverket och Socialstyrelsen (se bilaga 1).

En av de många frågor som vid denna workshop diskuterades var om pluripotenta cellinjer skulle kunna utgöra ”godkända” mellanprodukter eller startmaterial för tillverkning av ATMP. Dvs. om det ur regulatorisk synvinkel går att dela upp tillverkningen i två steg och där man i första steget fram till mellanprodukten säkerställer stamcellslinjens kvalitet för fortsatt tillverkning av prövningsläkemedel. Ur forskningsperspektiv vore detta mycket fördelaktigt eftersom mellanprodukten då skulle kunna utgöra utgångspunkt för flera olika tänkta tillämpningar; fortsatt tillverkning, forskning och kvalitetsarbete m.m. Denna fråga plockades upp och togs vidare i del 2 och utgjorde grunden för som den prospektiva akademiska fallbeskrivningen.

Vid tiden för workshopen var även riktlinjer från EMA (Europeiska Läkemedelsmyndigheten) ute på remiss där detta diskuterades¹.

Andra frågor handlade om kvalitetsanalyser och samhällets och patienters syn på framställning av läkemedelsprodukter ur hESC-linjer som odlas fram från överblivna embryon efter IVF-behandling.

Leverans del 2

En workshop hölls i Stockholm 3 September 2019 med genomgång av värderingsläget i Sverige och internationellt avseende användning av stamceller för medicinsk behandling, beskrivning av kvalitativa och kvantitativa metoder för att beskriva och analysera värderingar och preferenser. 18 deltagare från forskarsamhället, industrin, Läkemedelsverket och Socialstyrelsen (se bilaga 2).

För övriga leveranser se bifogade rapporter från de två fallbeskrivningarna (bilaga 3 och 4) och det kvalitativa planeringsarbetet (bilaga 5).

Samverkan har skett med olika nationella centers och aktörer inom Life science-Sverige för att utnyttja en mångfald av kompetenser och erfarenheter i syfte att medverka till en hållbar, växande och internationell konkurrenskraft. Innovativa lösningar för processer har tagits fram. En unik värderingsstudie har inletts för att säkerställa en förståelse för människors värderingar gällande användning av hESC för utveckling och tillverkning av avancerade terapier.

Implementering och skalbarhet

Takara Bio Europe har skapat processer med godkända regulatoriska förutsättningar tillgodosedda för implementering och uppskalning av en GMP-tillverkad stamcellslinje utgående från embryon donerade i USA.

Karolinska Institutet (Anna Falk) kommer att fortsätta arbetet med kartan över vägen till kommersialiserbara läkemedel och användning av iPSC som

¹ <https://www.ema.europa.eu/en/guideline-quality-non-clinical-clinical-requirements-investigational-advanced-therapy-medicinal>

en mellanprodukt i tillverkningen av avancerad terapi utgående från humanbiologiska prover (tex hudbiopsier) tillvaratagna i Sverige.

Uppsala universitet med team Mats Hansson och Jennifer Drevin kommer att göra den kvantitativa delen av värderingsstudien som en del av CAMP i samarbetet med Anders Lindahl i Göteborg.

Internationalisering

Takara Bio Europe är ett internationellt företag och har nära samarbetet med amerikanska aktörer för att ta fram blastocyster i enlighet med FDA-standard.

Karolinska institutet samarbetar brett internationellt via forskningsprojekt och internationellas konferenser.

Uppsala universitet har gått igenom den internationella litteraturen avseende värderingar kring hESC samt initierat ett nytt EU-projekt om etiska och regulatoriska aspekter kring framtagande och forskning med organoider med fokus på hjärnorganoider och Parkinsons sjukdom. Internationell samverkan med europeiska partners, Sydafrika, Indien, Israel, Brasilien och USA.

Mervärden

Samverkan över disciplinränder med medverkan av både grundforskning, klinisk tillämpad forskning, etik och juridik ger nya möjligheter för innovation och tillväxt för en i slutändan viktig patientnytta.

Under tiden som detta projekt pågått har även SDP1 inom Swelife ATMP adresserat frågor om tillstånd i olika steg av tillverkning av avancerade terapier (leverans 2 i slutrapport för SDP1 regulatoriska aspekter för ATMP-utveckling) och påbörjat arbete med stöddokument för detta. Arbetet inom både SDP1 och 2 har även kopplats samman med interna juridiska processer på universitetssjukhus för utredning av vilka lagrum som omfattar stamcellslinjerna i olika steg och möjligheterna till konkurrenskraft för akademiskt drivna projekt med tillverkning inom offentlig verksamhet ser ut. Allt detta har sammantaget fört området framåt och skapat synergier, men många frågor och utmaningar kvarstår.

De workshops som projektet anordnat har bidragit till organisatorisk och kompetens-överskridande dialog som gett nationell bredd och förankring i områdets utveckling.

Övriga lärdomar

I ett tekniskt snabbt framskridande och regulatoriskt komplext forskningsområde finns inte alltid ramarna för "rätt" tillvägagångssätt satta. Tolkningen av lagstiftningen kan behöva göras under arbetets gång, därför uppstår situationer där en väg framåt kan behöva prövas praktiskt utan att det är helt säkerställt att den är framkomlig. Dessa försök att trampa upp

stigar leder inte alltid till målet, men ger nödvändig information och kunskap att omsätta till nästa försök.

Användning av pluripotenta stamceller för tillverkning av avancerad terapi utgör förmodligen en av de mest komplexa processerna inom läkemedelstillverkning ur både regulatorisk och etisk synvinkel. Nationell samordning och dialog kring dessa är avgörande för att fältet ska kunna utvecklas. Ett kontinuerligt kunskapsutbyte över professioner och med internationell förankring är nödvändigt.

Genom de fallstudier som presenteras i denna rapport blir det tydligt att **1.** nationell lagstiftning som enbart omfattar celler och vävnader som tillvaratas inom Sverige kan göra möjligheterna till användning ojämlik och minska den svenska konkurrenskraften inom området **2.** Möjligheterna till användning av de pluripotenta stamcellslinjerna påverkas av om de tillverkas av en kommersiell CMO eller en tillverkande enhet inom offentlig verksamhet, även detta leder till ojämlikheter och potentiellt minskad svensk konkurrenskraft inom området. **3** Möjligheterna att hitta svenska CROer för tex kvalitetskontroll är begränsade **4.** Myndigheter och beslutsfattare behöver ökad kunskap om området och förståelse för dess utmaningar.

Nästa steg – vad händer nu?

Arbetet i delmoment 1-2 (fallstudierna) fortsätter inom respektive organisation, delmoment 3 fortsätter som en del i CAMP där den kvalitativa delen ska färdigställas och en kvantitativ analys sedan ska genomföras. Frågor kring användning av pluripotenta stamceller och derivering av prövningsläkemedel ur dessa, gränsdragning mellan biobankslagen² och läkemedelslagen³ m.m. adresseras fortsatt med nationellt perspektiv i ett juristnätverk som etablerats inom innovationsmiljön för ATMP som startade i januari 2020. Innovationsmiljön kommer att arbeta med informationsspridning och kommunikation kring ATMP, pluripotenta stamceller kan behöva särskilt fokus i det arbetet.

Bilagor

Bilaga 1 – Inbjudan och synopsis workshop 1 nov 2018

Bilaga 2 – Inbjudan och presentation workshop 2 sept 2019

Bilaga 3 – Fallbeskrivning Takara Bio Europe AB

Bilaga 4 – Fallbeskrivning Karolinska Institutet

Bilaga 5 – Kvalitativ analys

² Lag (2002:297) om biobanker i hälso- och sjukvården m.m.

³ Läkemedelslag (2015:315)